

# Oponentský posudek doktorské dizertační práce pro interní obhajobu na Fyziologickém ústavu AV

**Název práce:** Early stages of neurodegenerative diseases and their diagnosis using experimental cognitive tests with a specific focus on spatial navigation

**Předkladatelka:** MUDr. Martina Laczó

**Školitel:** Prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

**Konzultant:** Prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

**Oponent:** Mgr. Petr Telenský, Ph.D.

**Škola, fakulta, studijní program a obor:** Univerzita Karlova, 2. LF, Neurovědy

## Všeobecná charakteristika práce

Předkládaná práce se zabývá změnami ve strategiích prostorové orientace v důsledku rozvoje raných fází Alzheimerovy choroby a asociovanými lokálními volumetrickými změnami v mozku. Podkladem dizertační práce jsou čtyři původní vědecké publikace otištěné v odborném časopise s impaktními faktorem. U všech 4 publikací je autorka dizertační práce prvním autorem. Uchazečka je dále první autorkou nebo spoluautorkou 8 publikací tematicky se vztahujících k tématu práce, které však nejsou součástí předloženého rukopisu.

Předložený rukopis je psán v anglickém jazyce. Práce sestává z 66 stran hlavního textu shrnujícího poznání v oblasti, cíle práce a hypotézy, výsledky a diskuse. Dále práce obsahuje veškeré další předepsané náležitosti – prohlášení, obsah, seznam zkratk, seznam literatury a abstrakt, shrnutí a klíčová slova v anglické i českojazyčné verzi. Předložený rukopis tak bezvýhradně splňuje všechna formální, vědecká a publikační kritéria kladená na dizertační práce.

## Hodnocení práce

Práce je z formálního hlediska vynikající, její angličtina je na výborné gramatické a stylistické úrovni. Literární úvod prokazuje velmi dobrou orientaci autorky v problematice neuropatologie Alzheimerovy choroby a diferenciální diagnostiky raných stádií neurodegenerativních onemocnění, stejně jako prostorové kognice člověka a jejích změn v průběhu normálního stárnutí a neurodegenerace.

Cíle práce a hypotézy jsou jasně a srozumitelně popsány a je zřejmé, že jednotlivé přiložené publikace, na sebe navazují a tvoří širší celek. Použitá metodika je plně relevantní a vychází z dlouhodobě rozvíjených přístupů školitelského pracoviště. Výsledky jsou řádně popsány, správně statisticky vyhodnoceny a střizlivě diskutovány. Jako neurobiologovi mi pouze trochu chyběla hlubší diskuse neurofyzilogických mechanismů allocentrické navigace a separace prostorových vzorců. Tyto mechanismy jsou poměrně dobře prostudovány a za jejich objev byla dokonce před 8 lety udělena také Nobelova cena. Různé typy neuronů s prostorově laděnou aktivitou se totiž nacházejí právě v těch oblastech, kde předkladatelka našla volumetrické změny. Nicméně to nepovažuji za nedostatek vzhledem k jednoznačnému zaměření práce na klinický výzkum. Citováno je 158 literárních pramenů, včetně velmi recentních.

Hlavní teze práce jsou:

- (1) U raných fází Alzheimerovy choroby (aMCI, a mírná demence) dochází k prioritizaci egocentrických strategií prostorové orientace na úkor strategií allocentrických.
- (2) Tato změna preferované strategie prostorové orientace je provázena sníženou výkonností v testech allocentrické navigace a separaci prostorových vzorců (spatial pattern separation).
- (3) Zhoršení v testech výše uvedených aspektů prostorové orientace je asociováno se sníženými objemy specifických mozkových struktur, a to zejména cholinergních jader předního mozku, posteriorního hipokampu a vybranými korovými oblastmi mediálního temporálního laloku, parietálního laloku a cingula.
- (4) Změny ve výkonnosti v prostorových testech jsou asociovány se změnami hladin likvorových biomarkerů A $\beta$  1-42 a p-tau<sub>181</sub>.

Všechny 4 přiložené publikace mají nadprůměrný impaktový faktor v rozmezí 4,4 - 5,8 a u všech je uchazečka první autorkou. Po stránce vědeckého a publikačního výstupu tak práce nejen splňuje, ale výrazně převyšuje stanovená minimální kritéria. Předkladatelka MUDr. Laczó tak jednoznačně prokázala svou připravenost k samostatné vědecké práci.

### Připomínky a dotazy k obhajobě

1. U výčtu publikací není specifikace podílu autorky na jednotlivých studiích, který některé oborové rady vyžadují. Zda je nutné doplnění formou errata nechám na posouzení komise znalé pravidel oborové rady Neurověd, nicméně již vzhledem k tomu, že u všech přiložených publikací je Dr. Laczó prvním autorem, nepochybuji, že její podíl byl majoritní. Mohla byste velmi stručně charakterizovat svůj podíl na jednotlivých studiích – především které experimenty/metody jste sama prováděla a do jaké míry jste se podílela na designu studií?
2. V kapitole 3.1.2. popisujete kritéria vylučující zařazení do studie, mezi která byla zařazena i úzkostná a depresivní porucha. Jaký podíl probandů jste na základě těchto kritérií ze studie museli vyloučit? Vzhledem k tomu, že u obou poruch je vysoká komorbidita již s ranými stádii Alzheimerovy choroby, nemohlo zařazením těchto kritérií dojít k určitému zkreslení výsledků?
3. Vzhledem k použití fosforylovaného proteinu (p-tau<sub>181</sub>) jako likvorového biomarkeru, byly vzorky ošetřeny inhibitory fosfatáz? Používali jste při zpracování likvoru inhibitory fosfatáz, abyste minimalizovala ztrátu fosforylací ve vzorku? Předpokládám, že použití inhibitorů fosfatáz jinak není standardní součástí zpracování likvorových vzorků v klinické praxi.
4. Zajímala jste se o volumetrické změny na úrovni subregionů hipokampu – CA1, CA3, gyrus dentatus? Je možné tyto změny určit na MRI přístroji o síle magnetického pole 1,5 T? Máte hypotézu, které subregiony by mohly korelovat s narušením allocentrické navigace a které se zhoršením separace prostorových vzorců?
5. Existují nějaké práce z oblasti fMRI zobrazování, které přímo ukazují na zapojení vámi studovaných struktur v úlohách allocentrické navigace a separace prostorových vzorců?
6. Jak vy sama hodnotíte možné přínosy své práce pro výzkum a pro klinickou praxi?

### Závěr

Práce splňuje veškeré podmínky a náležitosti, a proto ji jednoznačně doporučuji k obhajobě a předložení jako podkladu k udělení titulu PhD.

V Praze dne 12. 9. 2022,

Mgr. Petr Telenský, PhD.,